

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

**“Antígeno carcinoembrionario en la
recurrencia y sobrevida de pacientes con
resección curativa de cáncer colorectal”**

TESIS

**Para optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación en
Salud**

AUTOR

Jorge Renato Cribilleros Barrenechea

ASESOR

Jorge Luis Arroyo Acevedo

Lima – Perú

2015



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POST GRADO



ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 08 días del mes de mayo del año dos mil quince siendo las 12.00 horas, bajo la presidencia del Dr. Teófilo José Fuente Rivera Salcedo con la asistencia de los Profesores: Dr. Kenneth Sterling Delgado Santa Gadea (Miembro), Mg. Luz María Huaroto Valdivia (Miembro) Mg. Mario Monteghirfo Gomero (Miembro) y el Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Asesor); el postulante al Grado de Magister en Docencia e Investigación en Salud, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **"ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO EN LA RECURRENCIA Y SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON RESECCIÓN CURATIVA DE CÁNCER COLORECTAL"** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación en Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **A EXCELENTE 19**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **Magister en Docencia e Investigación en Salud** al postulante **JORGE RENATO CRIBILLEROS BARRENECHEA**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo las **13.50** horas, se da por concluido el acto académico de sustentación.

Dr. Kenneth Sterling Delgado Santa Gadea
Profesor Principal
Miembro

Mg. Luz María Huaroto Valdivia
Profesora Auxiliar
Miembro

Mg. Mario Monteghirfo Gomero
Profesor Principal
Miembro

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo
Profesor Principal
Asesor

Dr. Teófilo José Fuentes Rivera Salcedo
Profesor Principal
Presidente

DEDICATORIA

A mis padres, Carlos y Lidia, por su amor, trabajo y
sacrificio hacia mi persona en todos estos años
A mi esposa Flor, la compañera de toda mi vida,
que con su amor y paciencia me apoyo al logro
de mis metas, y a mis adorados hijos
Fabricio y Stefany por ser el estímulo
para ser mejor cada día.

ÍNDICE

INTRODUCCION.....	1
CAPÍTULO 1: SITUACIÓN PROBLEMÁTICA.....	3
1.1 Formulación del Problema.....	4
1.2 Justificación Teórica.....	4
1.3 Justificación Práctica	5
1.4 Objetivo del estudio.....	5
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes de Investigación	7
2.2 Bases Teóricas	9
2.2.1 Epidemiología:	9
2.2.2 Diagnóstico:.....	9
2.2.3 Tratamiento:	11
2.2.4 Seguimiento:.....	12
2.3 Definición de conceptos o Glosario.....	13
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.....	16
3.1 Tipo y diseño de Investigación.....	16
3.2 Unidad de Análisis – Descripción del Área de Estudio	16
3.3 Población de estudio	17
3.4 Tamaño y selección de muestra.....	18
3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	18
3.6 Análisis e interpretación de la información.....	19
CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
4.1 Análisis, Interpretación y Discusión de Resultados	21
4.1.1 Resultados.....	21
4.1.2 Discusión	33
4.2 Prueba de Hipótesis	38
CONCLUSIONES.....	44
RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS.....	52

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Distribución por sexo del CCR.....	21
Cuadro 2. Distribución del CCR según localización.....	23
Cuadro 3. Distribución histológica del CCR.....	23
Cuadro 4. Clasificación TNM vs recurrencia de CCR.....	24
Cuadro 5. Distribución de postoperados de CCR según recurrencia	25
Cuadro 6. Distribución de postoperados de CCR según lugar de recurrencia	25
Cuadro 7. Distribución de CEA sérico preoperatorio en pacientes con CCR	26
Cuadro 8. CEA preoperatorio en la recurrencia de CCR	26
Cuadro 9. Distribución de CEA sérico en pacientes postoperados de CCR.....	27
Cuadro 10. Distribución de CEA sérico postoperatorio en recurrencia de CCR	28
Cuadro 11. Análisis de sobrevida de pacientes postoperados de CCR	28
Cuadro 12. Sobrevida en postoperados de CCR según CEA sérico preoperatorio	30
Cuadro 13. Análisis sobrevida en CCR según CEA sérico preoperatorio.....	30
Cuadro 14. Análisis de sobrevida según covariables en postoperados de CCR.....	32
Cuadro 15. Estadio TNM en la sobrevida de cáncer colorectal	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución por edad del cáncer colorectal.....	22
Figura 2. Distribución del CCR según clasificación TNM	24
Figura 3. Sobrevida en pacientes operados de cáncer colorectal	29
Figura 4. Sobrevida de postoperados de CCR según CEA sérico preoperatorio	31
Figura 5. Sobrevida de postoperados de CCR según estadio TNM	33

RESUMEN

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO EN LA RECURRENCIA Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON RESECCIÓN CURATIVA DE CÁNCER COLORECTAL

El antígeno carcinoembrionario (CEA) ha sido asociado con estadios avanzados, pobre sobrevida y detección temprana de recurrencia de cáncer colorrectal (CCR). **Objetivo:** Establecer si existe relación significativa entre la concentración sérica de CEA con la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorrectal.

Diseño: Estudio retrospectivo, correlacional y explicativo. **Población:** Pacientes con resección curativa de CCR en hospital Rebagliati, durante los años 2000-2003.

Métodos: Los pacientes tuvieron seguimiento hasta el año 2010. Se usó la diferencia de medias a través de la prueba T, para la comparación de variables cuantitativas. Se recurrió a técnicas de análisis de sobrevida a través del método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.

Resultados: La concentración sérica elevada de antígeno carcinoembrionario en el pre y postoperatorio reveló una mayor recurrencia significativa de cáncer colorrectal ($p < 0,05$). La sobrevida en los pacientes con CEA patológico fue significativamente menor que en los pacientes con CEA normal ($p < 0,05$).

Conclusiones: La concentración sérica elevada de CEA, demostró una mayor recurrencia del cáncer colorrectal. El valor sérico de CEA en el preoperatorio constituye un valor predictivo de sobrevida.

Palabras clave: Antígeno carcinoembrionario, recurrencia, sobrevida.

SUMMARY

CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN RECURRENCE AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH CURATIVE RESECTION OF COLORECTAL CANCER

The carcinoembryonic antigen (CEA) has been associated with advanced stage, poor survival and early detection of recurrent colorectal cancer (CRC). **Objective:** To determine whether there is significant relationship between serum CEA and recurrence and survival of patients with curative resection of colorectal cancer.

Design: Retrospective, correlational and explanatory study. **Participants:** Patients with curative resection of CRC at Rebagliati hospital during years 2000-2003. **Methods:** Patients were followed until 2010. T test mean differences was used for variables quantitative comparison, and Kaplan-Meier method and Cox regression survival analysis techniques were also used.

Results: Increased serum CEA in the pre and postoperative periods was related to significant increased recurrence of colorectal cancer ($p < 0.05$). Survival in patients with pathological CEA was significantly lower than in patients with standard CEA ($p < 0.05$).

Conclusions: Elevated serum carcinoembryonic antigen was related to increased colorectal cancer recurrence. Serum CEA values in the preoperative period would predict survival.

Keywords: Carcinoembryonic antigen, recurrence, survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal (CCR) es un tumor maligno diagnosticado con frecuencia, que afecta aproximadamente a una persona de cada 20 en la mayoría de los países occidentales. (Jeffery et al., 2008). Según la estimación de nuevos casos y muertes por cáncer, el de colon y recto se encuentra en tercer lugar de frecuencia tanto para hombres como mujeres (Siegel et al., 2012)

El CCR es una de las neoplasias más comunes del tracto gastrointestinal, considerándose el tercer cáncer más común en el mundo y segundo en los países desarrollados. (Martins et al., 2010). Durante el manejo aproximadamente dos tercios se someterán a resección quirúrgica con intención curativa; sin embargo, durante el seguimiento de 30 a 50% de los pacientes desarrollarán enfermedad recurrente, con más del 90% dentro de los primeros cinco años de cirugía (Scheer et al., 2009). Cada año en el Perú son diagnosticadas alrededor de dos mil personas con cáncer de colon y recto, de las cuales más de la mitad fallece (Canales et al., 2010)

El Antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico, es una de las herramientas que se usa en el seguimiento de cáncer colorectal; descubierto por primera vez en 1965 por Gold y Freedman como una clase de antígeno oncofetal glicoproteico. Su simplicidad para realizarla, rapidez, accesibilidad y bajo costo, han permitido que siga realizándose desde su descubrimiento a pesar de la existencia de herramientas más sofisticadas; que sin embargo, por su alto costo y relativa baja accesibilidad, las hacen difíciles de usar como pruebas de tamizaje (Chin-Hsin et al., 2010; Lim et al., 2009)

Lim et al (2009), llegaron a la conclusión que el uso del CEA sería como indicador de recurrencia de CCR; es así que una elevada concentración sérica de CEA durante el seguimiento postoperatorio, incluso en ausencia de síntomas, debe orientar al médico en la búsqueda de enfermedad recurrente sea por métodos endoscópicos o de imágenes. Por otro lado, Strâmbu et al (2011), encontraron que un CEA elevado en el preoperatorio representa un incremento del riesgo de recurrencia de CCR, y reduce probablemente la expectativa de sobrevida.

Durante el seguimiento del CCR, es importante tener en cuenta el conocimiento temprano de recurrencia de cáncer y la sobrevida en el tiempo; por tal motivo, no sólo es importante el CEA durante el postoperatorio como factor de detección temprana de recurrencia, sino también el CEA durante el preoperatorio, el cual ha sido considerado en algunas series como factor de influencia en la sobrevida (Park et al., 2009)

Sin embargo, a pesar que los reportes demuestran que más del 90% de los casos de CCR primario producen antígeno carcinoembrionario, éste marcador no es específico; debido a que se encuentra elevado en otras condiciones malignas así como en condiciones benignas, como cirrosis, colitis ulcerativa, pancreatitis, e incluso en fumadores. Por otro lado, si bien es cierto que el CEA es un marcador que se utiliza desde hace décadas para conocer la recurrencia de CCR, también es conocido que este marcador puede permanecer normal en ciertos casos de recurrencia, sobre todo en la recurrencia local, como ya se viene reportando en la literatura mundial (Chin-Hsin et al., 2010)

Estudios sobre el significado del CEA en el seguimiento están en curso. Numerosos trabajos sobre sensibilidad de detección de recurrencia de CCR se han estado llevando a cabo desde el descubrimiento del CEA; sin embargo, su papel es polémico y continúa recibiendo atención (Park et al., 2009)

En nuestro medio, no existe una premisa de donde partir sobre la realidad local de la relación entre estas variables; por lo que el seguimiento es estandarizado según investigaciones de otros países. Por tanto, el presente estudio busca conocer cómo se comporta éste marcador en nuestro medio, y tiene como objetivo, determinar si existe relación o asociación significativa entre la concentración sérica de CEA con la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorectal; de manera que permita establecer si nuestro seguimiento es el adecuado y está acorde con nuestra realidad.

Palabras claves: Cáncer colorectal, antígeno carcinoembrionario, recurrencia,
Sobrevida

CAPÍTULO 1: SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Cada año 677 mil personas mueren por cáncer de colon y recto alrededor del mundo, siendo esta enfermedad una de las principales causantes de muerte por cáncer y debido a la rápida proliferación de casos, se presume que para el 2030 habrá cobrado cerca de 12 millones de víctimas. En tal sentido, el pronóstico de sobrevida y el diagnóstico precoz de recurrencia, es importante después de la resección con intención curativa para un manejo oportuno (Nicolini et al., 2010).

Por tanto, el CCR es un serio problema de salud en el mundo y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad debido a cáncer. La búsqueda de parámetros de pronóstico preoperatorios y de seguimiento postoperatorio, puede ser de importante valor para evaluar el manejo de esta patología. El Antígeno carcinoembrionario es uno de estos parámetros, por lo que su significancia clínica es de importancia en la valoración de la enfermedad (Filiz et al., 2009)

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), el cáncer colorectal es una patología frecuente e incluso con aumento de casos en los últimos años. Se conoce que en los pacientes con resección curativa de CCR la recurrencia sería de mal pronóstico, porque no todos podrían alcanzar la curación mediante nuevos tratamientos. Es así que el seguimiento postoperatorio con el CEA, es importante como método no invasivo en la detección temprana de la recurrencia; y la elevación de sus concentraciones preoperatorios, se ha asociado con estadios avanzados y disminución de la sobrevida. (Filiz et al., 2009; Yakabe et al., 2010)

1.1 Formulación del Problema

¿Existe relación entre la concentración sérica de CEA con la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorectal en el Hospital Rebagliati durante el periodo 2000-2010?

1.2 Justificación Teórica

Los esfuerzos destinados a solucionar el problema del cáncer es una inversión en la salud de la población, y por tanto, son una inversión en la salud económica del país; así mismo, facilitar mayor información a los pacientes es importante para la prevención de la enfermedad (Barton, 2012; Kushi et al., 2012).

El CCR ha incrementado la frecuencia de su aparición, por lo que en la actualidad es considerada la tercera causa de muerte por cáncer (Herrera et al., 2010). La recurrencia de enfermedad en éstos pacientes es el mayor causante de muerte, de allí que el objetivo principal de ésta patología sea evitar la recurrencia o detectarla tempranamente. El CEA ha demostrado ser importante en el seguimiento, debido a que detecta recurrencia incluso en ausencia de sintomatología; además su valor preoperatorio ha demostrado ser un factor importante en la toma de decisiones (Takagawa et al., 2008).

En el Perú no existen investigaciones donde se establezca la relación entre el CEA con la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de CCR, por lo que el seguimiento es estandarizado según estudios de series de otros países.

1.3 Justificación Práctica

El CEA ha demostrado ser importante, como técnica no invasiva para detectar recurrencia en forma global en el cáncer colorectal; por lo que su empleo es importante en el seguimiento de éstos pacientes, el cual es fundamentado por su fácil uso y su perfil de seguridad; además, es un factor importante en la sobrevida del cáncer colorectal (Takagawa et al., 2008).

Por lo tanto, teniendo en cuenta que el CEA sérico es fácilmente accesible, no invasivo y seguro para el médico; permite utilizar este marcador como una herramienta práctica y adecuada, para el inicio de la detección temprana de la recurrencia y el conocimiento a priori de la sobrevida de cáncer colorectal.

1.4 Objetivos del Estudio

1.4.1 Objetivo General

Establecer si existe relación entre la concentración sérica de CEA con la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorectal en el Hospital Rebagliati durante el periodo 2000-2010

1.4.2 Objetivos Específicos

1. Analizar si existe relación entre la concentración sérica de CEA preoperatorio con la recurrencia de cáncer colorectal
2. Examinar si existe relación entre la concentración sérica de CEA postoperatorio con la recurrencia de cáncer colorectal

3. Investigar cual es el promedio de sobrevida en los pacientes con resección curativa de cáncer colorectal
4. Interpretar si la concentración sérica de CEA preoperatorio representa un predictor independiente de sobrevida en los pacientes con resección curativa de cáncer colorectal.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de Investigación

El Antígeno carcinoembrionario, es un marcador tumoral disponible para el manejo del CCR; sus mediciones cuantitativas se pueden realizar fácilmente y de forma rentable. Muchos científicos han evaluado los patrones de cinética de los marcadores tumorales, y han descubierto que existen patrones característicos de cambios exponenciales en las concentraciones del marcador tumoral, después de la resección quirúrgica del tumor o recurrencia. Desde su descubrimiento, las concentraciones séricas de CEA han sido medidas para monitorizar a los pacientes después de resección primaria de CCR; basados solamente en la elevación de éste marcador sobre el basal establecido (Yeon et al., 2009).

Jen-Kou et al (2011), a través de un estudio prospectivo entre el 2000 y el 2004, realizaron un estudio en 1361 pacientes sometidos a resección curativa de CCR. El objetivo fue medir en el postoperatorio la sobrevida libre de enfermedad y la importancia pronóstica del marcador. Como resultados, se obtuvo que el 44,1% de los pacientes tuvieron una elevada concentración de CEA en el preoperatorio, y en el 13,8% conservaron los valores altos después de la operación. El seguimiento fue por un periodo promedio de 61 meses, con rango de 6-108 meses. El CCR recurrió tempranamente en pacientes con CEA postoperatorio elevado y las metástasis al hígado fue lo más común en este grupo (72,3%). Se llegó a la conclusión, que la concentración de CEA en el postoperatorio inmediato es un factor pronóstico independiente en el CCR.

Sun et al (2009), a través de una investigación retrospectiva entre 1996 y el 2006; realizaron un estudio en 1361 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de CCR. El objetivo de este estudio, fue determinar la influencia de factores pronósticos en adición al sistema de estadiaje UICC (Unión Internacional de Control de Cáncer), sobre el

porcentaje específico de cáncer y la sobrevida de pacientes con tratamiento quirúrgico de CCR. Concluyeron, que el nivel sérico preoperatorio de albúmina, el nivel de CEA y la edad, son factores pronósticos de sobrevida y pueden afectar notablemente los resultados postoperatorios de pacientes con tratamiento quirúrgico de CCR.

Huh et al (2010), a través de un estudio prospectivo, realizaron un estudio en 474 pacientes sometidos a resección potencialmente curativa de cáncer de colon no metastásico. Los pacientes fueron categorizados en 2 grupos de acuerdo al nivel de CEA sérico: Grupo con CEA bajo (< 5 ng/ml) y Grupo con CEA elevado (≥ 5 ng/ml). El objetivo, fue evaluar el valor pronóstico del nivel de CEA sérico preoperatorio en pacientes con cáncer de colon. Como resultado, se obtuvo que el periodo de seguimiento promedio fue de 45 meses y la tasa de sobrevida global y libre de enfermedad para pacientes con nivel de CEA bajo, fue del 82.4% y 81.7% respectivamente; las cuales fueron significativamente más altas, que las tasas con un nivel de CEA elevado (70.6% y 69.9% respectivamente).

El análisis multivariado, reveló que el nivel de CEA sérico preoperatorio, puede ser un factor pronóstico significativo para la sobrevida global y libre de enfermedad. Se concluyó, que el CEA sérico preoperatorio es un indicador confiable de recurrencia y sobrevida, después de cirugía curativa, en pacientes con cáncer de colon (Huh et al., 2010).

Young et al (2002), en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Lima -Perú, realizaron un estudio retrospectivo en 122 pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma colorectal, 44 pacientes con cáncer de colon y 78 con cáncer de recto durante los años 1985 y 1998. Investigaron la existencia de relación entre el valor preoperatorio de CEA y la sobrevida en CCR. Los resultados concluyeron, que el compromiso ganglionar, el grado de infiltración de la pared intestinal y el valor preoperatorio de CEA tuvieron valor pronóstico significativo. Los pacientes con CEA preoperatorio menor a 5 ng/ml, tuvieron una sobrevida significativamente mayor que aquellos con valores mayores a 5 ng/ml.

Similares resultados, en la evaluación de la concentración sérica de CEA en relación con la recurrencia y sobrevida del cáncer colorectal se observan en los estudios de Yeh et al., 2011, Awady et al., 2009, Holt et al., 2010 y Lan et al., 2011.

2.2 Bases Teóricas

2.2.1 Epidemiología

El cáncer colorectal continúa siendo un problema de salud pública mundial, y su incidencia presenta variaciones muy amplias en distintas regiones geográficas. Las frecuencias más elevadas se observan en los países con estilo de vida occidental, y dentro de ellos en las poblaciones con mayor nivel socioeconómico. Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda presentan los índices más elevados, le sigue Europa Occidental y bastante más atrás Europa Oriental; mientras que África y Asia registran índices más bajos (Chacaltana et al., 2011).

Se estima una incidencia global en cáncer colorectal de 17.3 por 100,000 habitantes, además de ser la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Aunque las tasas de incidencias varían según el área geográfica, es mayor en países desarrollados con reportes de 37.4 por 100,000 habitantes en Europa y de 35.3 por 100,000 habitantes al año en USA; mientras que en Latinoamérica la tasa de incidencia estimada fue de 12.1 por 100,000 habitantes en el 2008. En nuestro país, a pesar de que no se cuenta con información nacional, se estima que la incidencia del cáncer de colon en el 2004 fue de 2.01 por 100,000 habitantes, tanto en hombres como mujeres, según los datos del Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2004-2005 (Chacaltana et al., 2011).

2.2.2 Diagnóstico

El diagnóstico preoperatorio de CCR es muy importante, porque la falta del mismo lleva a errores en tratamiento y mal pronóstico. Por esta razón, el examen clínico completo y la exploración radiológica y endoscópica son esenciales antes de la operación. A

principios de 1970, el examen de los pacientes con síntomas del intestino grueso se basó principalmente en el enema de bario y la sigmoidoscopia rígida. En los últimos años, sin embargo, ha habido cambios importantes en los procedimientos de diagnóstico para CCR. El uso extensivo de la colonoscopia preoperatoria, se recomienda con el fin de evaluar a fondo el CCR, su situación y promover la detección precoz. El diagnóstico por enema con bario puede tener dificultades, porque la visualización del tumor puede ser oscurecida por sangrado o una preparación intestinal inadecuada (Lim et al., 2009).

La presencia de un carcinoma anular también puede interferir con la limpieza, la preparación y el pasaje del bario través de la lesión, y por tanto enmascarar las lesiones proximales. Con la colonoscopia la calidad de visión es mejor en la mayoría de los casos; además permite la toma de biopsias, que nos da el diagnóstico definitivo en esta enfermedad. Hoy en día, la colonoscopia virtual por TC se ha convertido en un método alternativo viable para la evaluación de todo el colon; sobre todo de valor en los pacientes con estenosis de colon que conduce a la colonoscopia incompleta; además puede proporcionar a los cirujanos información precisa sobre la localización del tumor (Lim et al., 2009).

Otras técnicas avanzadas, como la colonografía por resonancia magnética, y la combinación de colonografía por tomografía computarizada con tomografía por emisión de positrones, han sido reportadas como herramientas útiles para la evaluación preoperatoria del cáncer colorectal. La endoscopia intraoperatoria es otro método disponible para llevar a cabo un examen completo de colon y el recto, en los casos que en el preoperatorio la colonoscopia no es factible, como en situaciones de emergencia (Holt et al., 2010).

El antígeno carcinoembrionario ha demostrado ser útil como parte de las evaluaciones prequirúrgicas; se correlaciona bien con el estadio del tumor, sobrevida ulterior y la recurrencia. Valores preoperatorios elevados, se asocian con un peor resultado (Chin-Hsin et al., 2010, Lim et al., 2009).

El antígeno carcinoembrionario de individuos normales, varía entre 0 y 5.0 ng/ml, aunque muchas condiciones benignas están asociadas a un CEA elevado. Las

elevaciones benignas del CEA son en general <10 ng/ml y reversibles. Las condiciones benignas conocidas asociadas con un aumento del CEA, son la obstrucción biliar, disfunción hepatocelular, hábito de fumar cigarrillos, bronquitis, úlcera gástrica, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, pólipos adenomatosos, afección renal y la hiperplasia prostática benigna. El CEA, además está elevado en pacientes con carcinomas diferentes del cáncer colorectal, por tal motivo éste marcador no es usado como diagnóstico (Lim et al., 2009).

En todo paciente en el que se ha diagnosticado cáncer colorectal, corresponde completar su evaluación a fin de determinar el grado de extensión local, si existe diseminación a distancia y si hay otra patología asociada en el resto del colon o recto, fundamentalmente, pólipos o tumores sincrónicos (Yang et al., 2011).

2.2.3 Tratamiento

La resección quirúrgica es la principal opción en el tratamiento de cáncer colorectal. Se recomienda la resección amplia del segmento de colon o recto comprometido, incluyendo el drenaje linfático. En algunos informes de casos, los autores tratan el cáncer rectal T1 por microcirugía endoscópica transanal antes de realizar una operación radical; y en otras series la colectomía laparoscópica con o sin anastomosis ha sido realizada con éxito en los pacientes con CCR (Yang et al., 2011).

La resección con criterio oncológico, implica la extirpación con márgenes adecuados del segmento de colon o recto, incluyendo las áreas de drenaje linfático; conseguir márgenes de resección libres de neoplasia maligna es considerada como resección con intención curativa dentro del criterio oncológico. Por otro lado, diversas modalidades de terapia radiante y de quimioterapia, pueden contribuir en diversas fases del tratamiento a aumentar los índices de resecabilidad, incrementar los índices de sobrevida o reducir las posibilidades de recurrencia (Oya et al., 2011).

2.2.4 Seguimiento

Después de completar el tratamiento definitivo, la atención del médico se centra en las estrategias de seguimiento dirigidas a detectar recurrencia del tumor; además se han desarrollado estrategias de seguimiento para detectar tumores metácrónicos curables. La fase más importante del seguimiento son los primeros cinco años después de la extirpación del tumor primario, ya que durante este tiempo se manifestarán la mayoría de las recurrencias. El hígado, es la localización más frecuente de las metástasis del cáncer colorectal y sólo una pequeña proporción de estos pacientes (5%), tendrán metástasis hepática distribuida en el hígado de una forma tal, que los hace candidatos para la extirpación quirúrgica o ablación (Jeffery et al., 2008).

Se han propuesto varias estrategias para detectar metástasis hepáticas en un estadio inicial; las cuales incluyen, monitorización de los análisis de sangre, función hepática, antígeno carcinoembrionario en suero y el estudio sistemático por imágenes del hígado. Por tanto, el objetivo del seguimiento es la detección temprana de las recurrencias que puedan ser tratadas quirúrgicamente para su curación (Jeffery et al., 2008).

El programa de seguimiento, en general, consiste en el interrogatorio, examen físico, hemograma completo, estudios de función hepática, marcadores tumorales, colonoscopia y los estudios de imágenes completos. La mayor parte de los esquemas de seguimiento, comprenden controles cada 3 o 4 meses en los primeros 3 años, cada 6 meses durante el cuarto y quinto año, y anualmente en adelante. Además se sugiere que el CEA como indicador de seguimiento postoperatorio, ha demostrado que su elevación puede ser el primer signo de recurrencia; por lo que ante todo aumento del CEA, el paciente debe ser reevaluado agresivamente y si aun así no puede demostrarse recurrencia de cáncer, está indicada la reexploración quirúrgica (Jeffery et al., 2008).

2.3 Definición de Conceptos o Glosario

Se define los términos más comunes usados en el presente trabajo de investigación (Kishimoto et al., 2010)

Cáncer colorectal: Neoplasia maligna en el trayecto del colon o recto diagnosticado por estudio anatomopatológico. Se considerará en el presente estudio, sólo los adenocarcinomas, debido a que representan el 98% de las neoplasias malignas colorectales y son productores de antígeno carcinoembrionario.

Cáncer colorectal primario: Neoplasia maligna que desde el punto de vista histológico, se origina en el colon o recto. Es el tumor maligno más frecuente del trayecto colorectal.

Cáncer colorectal temprano: Carcinoma en el trayecto del colon o recto, que involucra solamente la mucosa y submucosa del intestino, sin invasión de la capa muscular.

Tumoración sincrónica: Lesión polipoidea o cancerosa en un lugar diferente al tumor primario.

Estadío del tumor: Es el estado en que se encuentra el cáncer colorectal en el momento del diagnóstico, permite establecer el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Se evalúa según la clasificación TNM.

Extensión local del tumor: Es el grado de invasión local del tumor primario, que permite conocer el nivel de penetración parietal, metástasis ganglionares e invasión a otros tejidos peritumorales. Se evalúa con ecografía convencional, ecografía endoscópica, tomografía helicoidal, o resonancia magnética.

CEA: Es el antígeno carcinoembrionario y comprende un grupo de glicoproteínas utilizadas como marcador tumoral para el carcinoma colorectal. Es útil para

evaluaciones prequirúrgicas, y se correlaciona bien con el estadio del tumor, la sobrevida ulterior y la recurrencia de enfermedad.

Resección curativa: Resección quirúrgica completa del tumor primario a la macroscopía y ausencia de enfermedad metastásica distante, con extirpación de márgenes adecuados del segmento de colon o recto donde asienta el tumor, incluyendo las áreas de drenaje linfático. Implica bordes quirúrgicos libres de neoplasia confirmados por estudio anatómo-patológico.

Margen de resección libre de neoplasia: Se define como la ausencia de enfermedad neoplásica macroscópica o microscópica en los márgenes de la pieza operatoria.

Tumoración Metacrónica: Neoplasia maligna primaria diagnosticada después de seis meses del tratamiento quirúrgico del tumor primario, en un lugar diferente.

Recurrencia de enfermedad: presencia de enfermedad neoplásica en el campo operatorio o fuera de él, luego de resección curativa de cáncer colorectal.

Recurrencia Local: Es la presencia de enfermedad neoplásica en el campo operatorio, luego de una resección curativa de cáncer colorectal. Puede ser anastomótica, pélvica entre otras.

Recurrencia a distancia: Es la presencia de enfermedad neoplásica fuera del campo operatorio, luego de resección curativa de cáncer colorectal. Puede ser hepática, pulmonar, retroperitoneal entre otras.

Seguimiento postoperatorio: Se define como el conjunto de técnicas que permiten detectar en forma temprana las recurrencias o lesiones metacrónicas. Se utiliza examen clínico, marcadores tumorales, colonoscopia y diagnóstico por imágenes.

Tiempo de vida libre de enfermedad: Es el periodo luego de cirugía, en que el paciente no presenta enfermedad neoplásica. Es evaluado en forma clínica y por exámenes complementarios.

Tiempo de sobrevida: El tiempo global de sobrevida, corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y Diseño de Investigación

Tipo de Investigación: Estudio Retrospectivo, Correlacional, Explicativo

Diseño de Investigación: Investigación no experimental, transversal, correlacional

3.2 Unidad de análisis y Descripción del área de estudio

El estudio fue realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud, el cual es centro de referencia de la seguridad social a nivel Nacional. El hospital tiene como una de sus principales patologías a las enfermedades neoplásicas, convirtiéndose en uno de los principales hospitales del Perú con mayor número de atenciones de enfermedades neoplásicas al año. El departamento de cirugía general está dividido en unidades, entre ellas encontramos la unidad de Colon, Recto y Ano donde se realizó el presente estudio.

En la unidad de Colon, Recto y Ano, todos los pacientes con cáncer colorectal son evaluados en el preoperatorio con exámenes de laboratorio, marcadores tumorales, entre ellos el CEA, colonoscopia, biopsia y estudio por imágenes; lo cual permiten evaluar el estadiaje de la enfermedad y la resecabilidad.

De todos los pacientes estudiados y evaluados, un grupo no son tributarios de cirugía, por lo avanzado de su enfermedad, los cuales pasan al servicio de Oncología médica

para tratamiento con quimioterapia o radioterapia paliativa. En el grupo restante, que es tributario de cirugía, son programados para resección oncológica; del cual se obtiene pacientes con resección curativa de cáncer colorectal y pacientes con resección no curativa, sea por enfermedad residual o bordes quirúrgicos con neoplasia.

Los pacientes operados de cáncer colorectal, tienen seguimiento a futuro ante la probabilidad de una recurrencia del cáncer colorectal, sobre todo en los pacientes con resección con intención curativa; este seguimiento se evalúa con el examen clínico, antígeno carcinoembrionario, estudios endoscópicos y estudio por imágenes; lo que permite un abordaje oportuno ante una posibilidad recaída de enfermedad.

3.3 Población de Estudio

El mayor porcentaje de recurrencia de cáncer colorectal (80-90 %) se da dentro de los primeros 5 años después de cirugía, siendo común por lo tanto, los estudios de recurrencia y sobrevida después de este periodo.

La población correspondió a pacientes que tuvieron resección curativa de cáncer colorectal. Para efectos del estudio, se incluyeron todos los pacientes que fueron operados con resección curativa de cáncer colorectal en la Unidad de Colon, Recto y Ano del HNERM, durante los años 2000 – 2003; a los cuales se les realizó seguimiento, y se evaluó la recurrencia de enfermedad y sobrevida postoperatoria hasta el año 2010; asimismo, estos últimos se relacionaron con las concentraciones séricas del antígeno carcinoembrionario.

Para efectos del estudio, sólo se tomó en cuenta los adenocarcinoma dentro de los cánceres de colon y recto; debido a que representan el 98% de los casos, y son productores de antígeno carcinoembrionario.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal
- Pacientes con resección curativa de cáncer colorectal
- Pacientes con seguimiento postoperatorio adecuado

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cáncer colorectal irresecable o resección no curativa
- Pacientes con patología biliar, disfunción hepatocelular, patología bronquial, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, hiperplasia benigna de próstata o afección renal.
- Pacientes fumadores crónicos.
- Paciente con otro tipo de carcinoma concomitante al cáncer colorectal
- Pacientes con historias clínicas incompletas

3.4 Tamaño y Selección de Muestra

Los participantes estuvieron constituidos por toda la población durante el periodo 2000-2003, la que fue recolectada en forma no probabilística y por conveniencia, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

3.5 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

Se usó un análisis documental mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes en estudio. Se utilizó una ficha de investigación “según anexo adjunto” que tiene 6 partes: la primera y segunda relacionada a ítems de carácter general (filiación, antecedentes), la tercera y cuarta relacionada a factores inherentes al cáncer colorectal (exámenes auxiliares, diagnóstico), la quinta referida al tratamiento y sus especificaciones y la sexta al seguimiento y la respuesta del tumor en el tiempo.

En cuanto a los aspectos administrativos y metodológicos fue de la siguiente manera:

1. Se solicitó permiso respectivo a la Jefatura del Departamento de Cirugía, Capacitación y Dirección del HNERM.
2. El investigador revisó las historias clínicas y determinó que pacientes ingresaban al estudio, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
3. El investigador llenó los datos de la historia clínica en la ficha de recolección de datos.

3.6 Análisis e Interpretación de la Información

Se usó técnicas de investigación documental. Durante el periodo de estudio, se recopiló la información según protocolo de los pacientes de cirugía atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Los pacientes se incluyeron según criterios de inclusión y exclusión.

Se usó para el procesamiento y presentación de datos, cuadros de distribución de frecuencias, así como cuadros y gráficos donde se relacionaron las variables en estudio. El registro de la información, así como el procesamiento para el análisis respectivo se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 19; ejecutándose asimismo, la organización y estandarización de la estructura de la base de datos, mediante el cual, la información almacenada en el formato SPSS fue sometida a un procesamiento de codificación y definición de tipo de variable, para facilitar su análisis y control de calidad de los datos.

Para la comparación de variables cuantitativas, se recurrió a la diferencia de medias a través de la prueba t. Se usó técnicas de análisis de sobrevida a través del método de Kaplan-Meier y la Regresión de Cox.

Aspectos Éticos

En la presente investigación no se violaron los aspectos éticos, ya que este estudio se basó sólo en el análisis retrospectivo de historias clínicas de pacientes que fueron operados de cáncer colorectal; además se mantuvo en reserva los nombres de los pacientes en estudio y se obtuvo la aprobación de la dirección del hospital, jefatura de departamento de cirugía y unidad de capacitación para la revisión de las historias clínicas.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Análisis, Interpretación y Discusión de Resultados

4.1.1 Resultados

Entre el año 2000 y 2003 se admitió en la unidad de Colon-Recto-Ano del departamento de cirugía del HNERM, 210 pacientes con cáncer colorectal. Se excluyeron pacientes con cáncer colorectal que presentaron metástasis, carcinomatosis, cáncer irresecable localmente avanzado, pacientes con resección no curativa y pacientes con cáncer colorectal diferente a adenocarcinoma (linfoma, Melanoma Maligno, Carcinoide, Leiomiomasarcoma y tumores metastásicos); también se excluyeron pacientes con patologías productoras de CEA como cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, patología renal, patología bronquial, fumadores crónicos y aquellos con historias clínicas incompletas o sin seguimiento adecuado. No fueron considerados en el estudio pacientes con muerte temprana con causa diferente al cáncer colorectal.

Luego del análisis de datos y los respectivos criterios de inclusión y exclusión, fueron incluidos 112 pacientes. En la evaluación del sexo se obtuvo masculino 48,2 % y femenino 51,8 % (Cuadro 1). La edad más frecuente se dio en el grupo de 65-74 años, con un porcentaje de 34,8%, la media fue de 65,7 años, y la mediana de 69 años (Figura 1).

Cuadro 1 Distribución por sexo del CCR

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
masculino	54	48,2	48,2	48,2
femenino	58	51,8	51,8	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Fuente. Ficha de recolección de datos - Historia Clínica

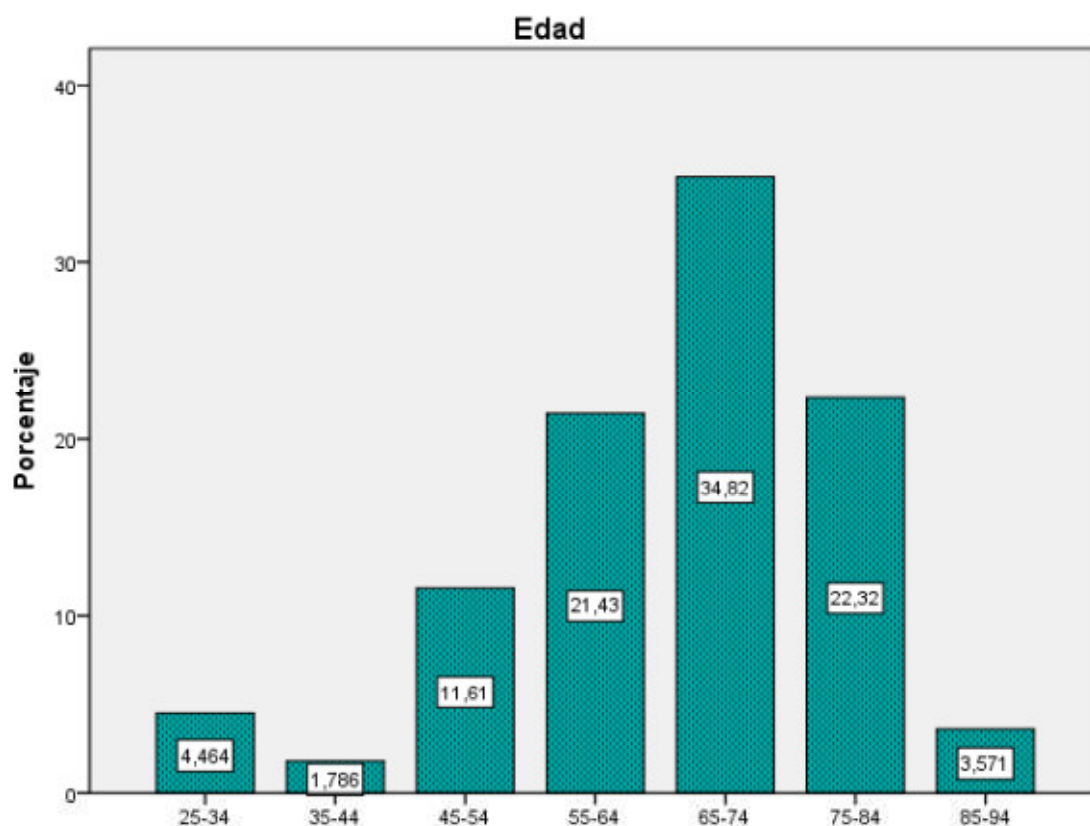


Figura 1. Distribución por edad del Cáncer Colorectal. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

La localización de CCR, según estudio de la pieza operatoria, fue más frecuente en el recto y sigmoides, con 32,1% y 30,4% respectivamente; siguieron en orden de frecuencia, la porción cecal 14,3%, colon ascendente 10,7%, transverso 8,0% y descendente 4,5%. En general aproximadamente dos tercios correspondieron al colon y un tercio al recto (Cuadro 2).

Cuadro 2 Distribución del CCR según localización

Localización	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ciego	16	14,3	14,3	14,3
ascendente	12	10,7	10,7	25,0
transverso	9	8,0	8,0	33,0
descendente	5	4,5	4,5	37,5
sigmoides	34	30,4	30,4	67,9
recto	36	32,1	32,1	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

Según estudio anatomopatológico, el patrón histológico más frecuente de CCR fue el tubular, que correspondió al 58,9%; fue seguido del tubulopapilar y mucinoso con porcentajes de 25,9% y 8,9% respectivamente. Los patrones histológicos con menos frecuencia fueron: papilar 2,7%, tubulovelloso 2,7% y células en anillo de sello 0,9% (Cuadro 3)

Cuadro 3 Distribución histológica del CCR

Histología	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Tubular	66	58,9	58,9	58,9
Tubulopapilar	29	25,9	25,9	84,8
Papilar	3	2,7	2,7	87,5
Mucinoso	10	8,9	8,9	96,4
tubulovelloso	3	2,7	2,7	99,1
cel anillo sello	1	0,9	0,9	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

El estadio patológico más frecuente según la clasificación TNM, fue el estadio III con 38,4%, seguido del estadio II 33,9% y estadio I 25,93% (Figura 2). La recurrencia de

CCR, fue más frecuente en el estadio III 55,6%, seguido del estadio II 31,1%; y menos frecuente en el estadio I 13,3% (Cuadro 4).

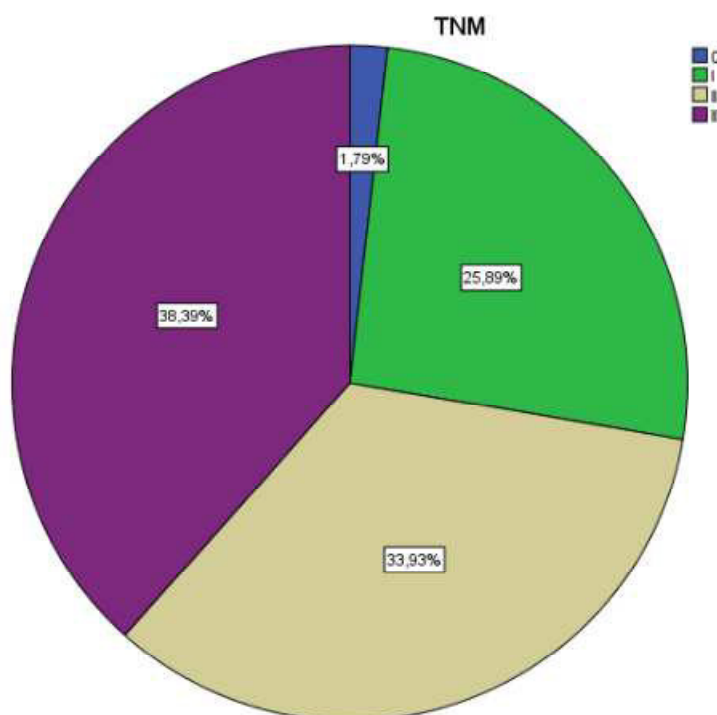


Figura 2. Distribución del CCR según clasificación TNM. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

Cuadro 4 Clasificación TNM vs recurrencia de CCR

Estadio	Recurrencia		Total
	sin recurrencia	con recurrencia	
TNM			
0	2 (3,0%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)
I	23 (34,3%)	6 (13,3%)	29 (25,9%)
II	24 (35,8%)	14 (31,1%)	38 (33,9%)
III	18 (26,9%)	25 (55,6%)	43 (38,4%)
Total	67	45	112 (100,0%)

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

En el grupo de pacientes en estudio, se obtuvo al final del periodo de seguimiento una recurrencia total del 40,2% (Cuadro 5); siendo el lugar más frecuente de recurrencia, el hígado con 28,9%, seguido del pulmón y pelvis con 15,6% cada uno. Menos frecuente se encontró en el sacro 2,2%, y estómago 2,2% (Cuadro 6).

Cuadro 5 Distribución de postoperados de CCR según recurrencia

Resultado de seguimiento	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
sin recurrencia	67	59,8	59,8	59,8
con recurrencia	45	40,2	40,2	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

Cuadro 6 Distribución de postoperados de CCR según lugar de recurrencia

Lugar de recurrencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
anastomosis	5	11.1	11,1	11,1
hígado	13	28.9	28,9	40,0
pulmón	7	15.6	15,6	55,6
pelvis	7	15.6	15,6	71,1
sacro	1	2.2	2,2	73,3
estómago	1	2.2	2,2	75,6
intestino delgado	5	11.1	11,1	86,7
retroperitoneo	3	6.7	6,7	93,3
colon	3	6.7	6,7	100,0
Total	45	100,0	100,0	

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

En el estudio de concentración sérica de CEA preoperatorio, independientemente si posteriormente presentó o no recurrencia; el intervalo más frecuente fue entre 0-3,0 ng/ml con 49,1%. La media fue de 5,56 ng/ml con desviación estándar de 7,18 ng/ml y mediana de 3,1 ng/ml (Cuadro 7). Según el análisis de significancia, la concentración elevada de CEA sérico preoperatorio, reveló una mayor recurrencia de cáncer colorectal, con una diferencia significativa al relacionarlo con el grupo de pacientes con CEA preoperatorio normal ($p < 0,05$) (Cuadro 8).

Cuadro 7 Distribución de CEA sérico preoperatorio en pacientes con CCR

Concentración sérica de CEA preoperatorio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0,0-3,0	55	49,1	49,1	49,1
3,1-5,0	21	18,8	18,8	67,9
5,1-10,0	25	22,3	22,3	90,2
10,1-20,0	7	6,3	6,3	96,4
20,1-80,0	4	3,6	3,6	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

Cuadro 8 CEA preoperatorio en la recurrencia de CCR

Recurrencia	Concentración de CEA preoperatorio					Total
	0,0-3,0	3,1-5,0	5,1-10,0	10,1-20,0	20,1-80,0	
sin recurrencia	42 76,4%	10 47,6%	10 40,0%	3 42,9%	2 50,0%	67 59,8%
con recurrencia	13 23,6%	11 52,4%	15 60,0%	4 57,1%	2 50,0%	45 40,2%
Total	55 100%	21 100%	25 100%	7 100%	4 100%	112 100,0%

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

En el estudio de concentración sérica de CEA postoperatorio (seguimiento), el intervalo más frecuente fue entre 0-3,0 ng/ml con 59.8%. La media fue de 9,72 ng/ml con desviación estándar de 24,69 ng/ml y mediana de 2,7 ng/ml (Cuadro 9). En el grupo de pacientes que hicieron recurrencia, 77,8% tuvieron CEA patológico (> 5,0 ng/ml). (Cuadro 10).

Según el análisis estadístico, la concentración sérica de CEA postoperatorio, reveló una diferencia significativa entre el grupo de recurrencia y el control, presentando un mayor porcentaje de recurrencia de cáncer colorectal estadísticamente significativo, en el grupo con CEA postoperatorio patológico ($p < 0,05$).

Cuadro 9 Distribución de CEA sérico en pacientes postoperados de CCR

Concentración sérica de CEA postoperatorio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0,0-3,0	67	59,8	59,8	59,8
3,1-5,0	9	8,0	8,0	67,9
5,1-10,0	14	12,5	12,5	80,4
10,1-20,0	8	7,1	7,1	87,5
20,1-80,0	11	9,8	9,8	97,3
80,1-150,0	2	1,8	1,8	99,1
> 150,0	1	,9	,9	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

Cuadro 10 Distribución de CEA sérico postoperatorio en recurrencia de CCR

Recurrencia	Concentración de CEA postoperatorio							Total
	0,0-3,0	3,1-5,0	5,1-10,0	10,1-20,0	20,1-80,0	80,1-150,0	> 150,0	
Sin recurrencia	62 92,5%	4 44,5%	1 7,2%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	67 59,8%
Con recurrencia	5 7,5%	5 55,5%	13 92,8%	8 100%	11 100%	2 100%	1 100%	45 40,2%
Total	67 100%	9 100%	14 100%	8 100%	11 100%	2 100%	1 100%	112 100%

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

En el análisis de sobrevida según Kaplan-Meier se obtiene una sobrevida promedio para el estudio de 91,47 meses, con intervalos de confianza entre 83,74 y 99,2 meses (Cuadro 11). Según el análisis de sobrevida, a los 2 años de intervención quirúrgica aproximadamente el 91% de pacientes se encuentran vivos, a los 4 años el 74%, a los 6 años el 67% y a los 8 años el 59% respectivamente (Figura 3).

Cuadro 11 Análisis de sobrevida de pacientes postoperados de CCR

Media			
Estimación	Error típico	IC al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
91,473	3,944	83,743	99,203

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

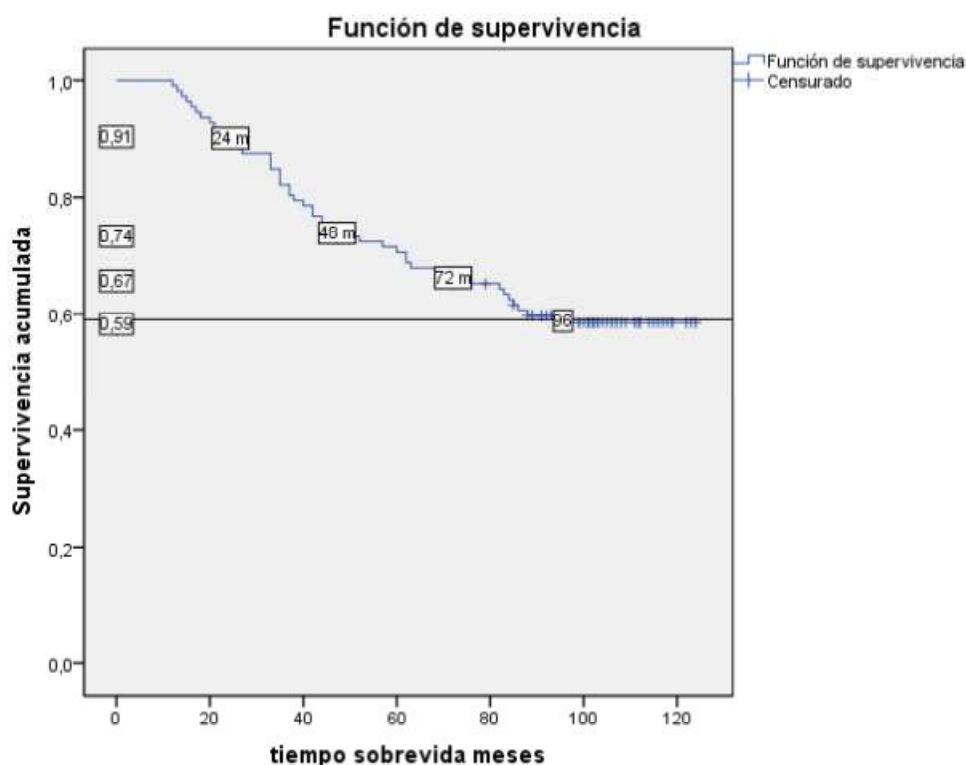


Figura 3. Sobrevida en pacientes operados de CCR. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

En el estudio de sobrevida según la concentración sérica de CEA preoperatorio, los pacientes con una concentración sérica de CEA preoperatoria normal (0-5 ng/ml), presentaron un promedio de sobrevida de 99,6 meses, con un error típico de 4,3 meses y un intervalo de confianza de 91 – 108,2 meses. Los pacientes con una concentración sérica de CEA preoperatoria patológica (>5 ng/ml), presentaron un promedio de sobrevida de 74,4 meses, con un error típico de 7,2 meses y un intervalo de confianza de 60,1 – 88,7 meses (Cuadro 12).

Cuadro 12 Sobrevida en postoperados de CCR según CEA sérico preoperatorio

CEA pre	Estimación	Error típico	Media	
			IC al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0-5 ng/ml	99,628	4,375	91,053	108,203
> 5 ng/ml	74,440	7,298	60,136	88,745
Global	91,473	3,944	83,743	99,203

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

En la comparación de sobrevida, entre el grupo de CEA normal con el de CEA patológico, según el análisis de sobrevida de Kaplan-Meier y el test Log Rank (Mantel-Cox); se encontró una sobrevida mayor en el grupo de CEA normal, con una influencia significativa por parte del CEA ($p < 0,05$) (Figura 4). Se evidencia que existe una disminución de la velocidad de ocurrencia de muerte de 40,8%, en los pacientes con CEA normal cuando se compara con los pacientes con CEA elevado (Cuadro 13).

Cuadro 13 Análisis de sobrevida en pacientes postoperados de CCR según CEA sérico preoperatorio

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para	
							Exp(B)	
							Inferior	Superior
CEA preoperatorio	-0,896	0,296	9,175	1	0,002	0,408	0,228	0,729

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

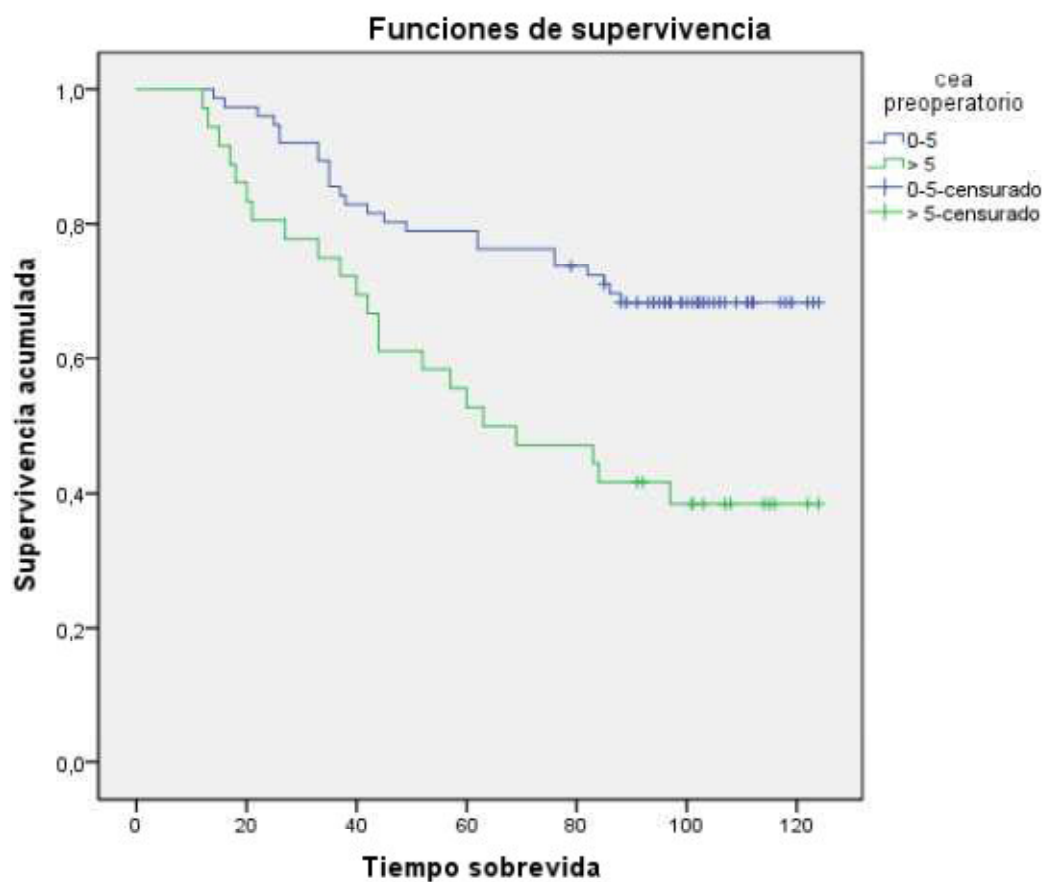


Figura 4. Sobrevida de postoperados de CCR según CEA sérico preoperatorio.
 Ficha de recolección de datos

En el análisis de sobrevida, con variables predictoras (covariables), de pacientes postoperados de cáncer colorectal; se estudió la supervivencia en función del CEA preoperatorio, localización tumoral, tipo histológico celular, grado de diferenciación celular y el estadio patológico con la clasificación TNM. Según la Regresión de Cox, se obtuvo que las covariables concentración sérica de CEA preoperatorio y estadio TNM, tuvieron un valor pronóstico significativo estadísticamente; demostrando que cada uno de ellos es un factor independiente en la sobrevida de pacientes con cáncer colorectal (Cuadro 14).

Cuadro 14 Análisis de sobrevida según covariables independientes en pacientes postoperados de CCR

	B	ET	Wald	gl	Sig.
CEA preoperatorio	-1,166	,356	10,738	1	,001
Localización			9,441	5	,093
Tipo celular			2,038	5	,844
Grado diferen. celular			4,159	2	,125
Estadio TNM			14,974	3	,002

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

Los pacientes con una concentración sérica de CEA preoperatoria normal, y un estadio TNM temprano, tuvieron una sobrevida significativamente mayor, que aquellos con valores séricos preoperatorios patológicos y estadio TNM avanzado respectivamente, con un $p < 0,05$. En la variable estadio TNM se observó que la velocidad de ocurrencia de muerte, disminuye en un 41,1 % al pasar de un estadio TNM avanzado (III) a un estadio TNM temprano (I) (Cuadro 15) (Figura 5).

Cuadro 15 Estadio TNM en la sobrevida de cáncer colorectal

	B	ET	Wald	gl	Sig.	95.0% IC para Exp(B)	
						Exp(B)	Inferior Superior
TNM			16,022	3	,001		
TNM(I)	-12,936	441,952	,001	1	,977	,000	,000 .
TNM(II)	-1,714	,488	12,344	1	,000	,180	,069 ,469
TNM(III)	-,890	,331	7,243	1	,007	,411	,215 ,785

Fuente. Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

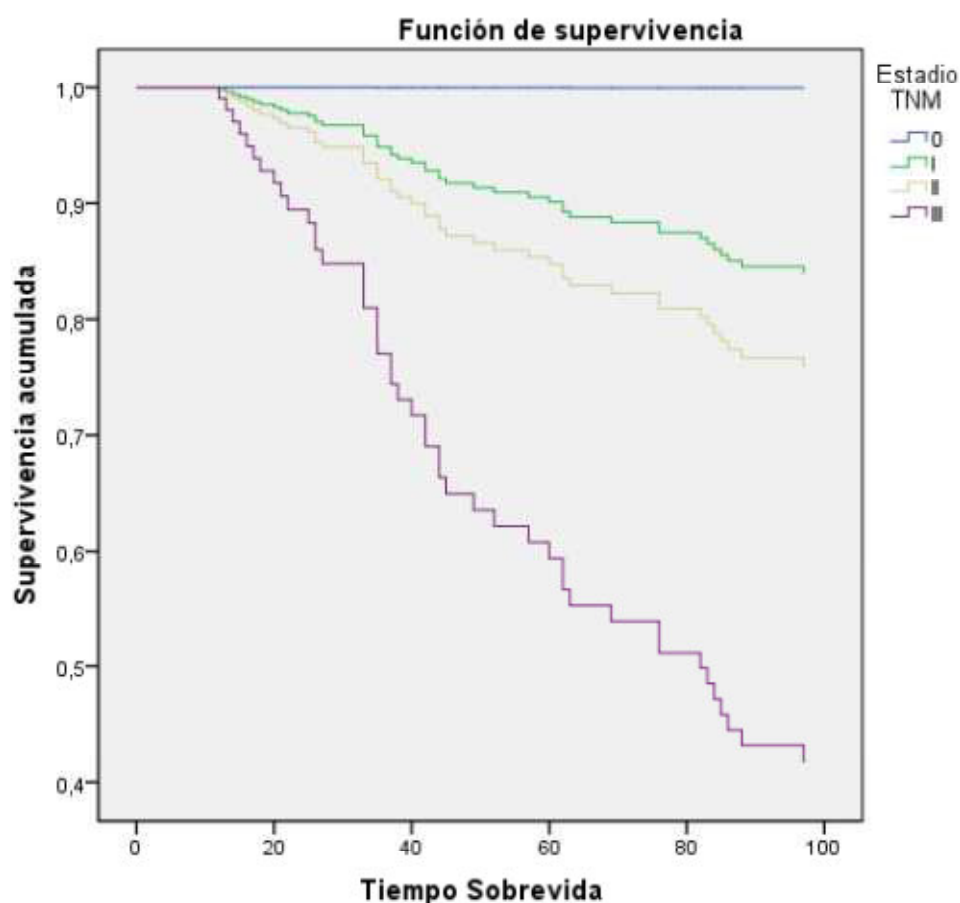


Figura 5. **Sobrevida de postoperados de CCR según estadio TNM.**
 Ficha de recolección de datos – Historia Clínica

4.1.2 Discusión

El cáncer colorectal sigue siendo una de las patologías más comunes de cáncer y la segunda causa más común de muerte por cáncer en los Estados Unidos; lo que representa 146.970 nuevos casos de cáncer y 49.920 muertes por cáncer en el 2009. Para ambos sexos, es la tercera causa más frecuente de morbilidad por cáncer a nivel mundial; y la incidencia crece de manera sostenida después de los 35 años, desde menos de 2 por 100000 hasta más de 400 por 100000 después de los 85 años. (Murphy et al., 2011, Wangefjord et al., 2011).

La localización más común de cáncer colorectal es el recto y aproximadamente el 98% de estos tumores son adenocarcinomas, el 2% restante comprenden diversos tipos de

linfomas, sarcomas, carcinoides, carcinoma escamoso y carcinoma adenoescamoso. Algunas de estas lesiones requieren tratamientos diferentes a los del adenocarcinoma, motivo por el cual sistemáticamente se deben biopsiar las lesiones antes de programar su tratamiento (Klimczak et al., 2011).

Una característica del cáncer colorectal es la sobreproducción de moco; cuando este es intracelular da lugar a las células en anillo de sello y cuando es extracelular da como resultado el adenocarcinoma mucinoso, los cuales son subtipos del CCR. Sin embargo, el término mucinoso, coloide o mucosecretor debe utilizarse sólo cuando las áreas mucosecretoras comprenden más del 60% del área total del tumor; es así, que cuando se analiza el patrón histológico más frecuente en el CCR, no corresponde a este patrón histológico, sino al tubular o tubulopapilar. Se considera además, que el pronóstico del adenocarcinoma mucinoso es peor que el resto de adenocarcinomas, especialmente por su mayor frecuencia de recurrencias y metástasis (Okudaira et al., 2010).

En el presente estudio, el CCR se distribuyó con mayor frecuencia en el recto 32,15%; a nivel de colon, el segmento más frecuente fue el sigmoides con 30,4%, seguido de la porción cecoascendente 25%. Por otro lado, el patrón histológico tubular y tubulopapilar fueron los más frecuentes con 58,9% y 25,9% respectivamente, y el tipo histológico mucinoso fue el menos frecuente con 8,9%. Datos muy similares a la literatura mundial (Keum et al., 2012).

En el manejo de CCR, existe una constante permanente como objetivo principal, que es la de evitar la recurrencia de enfermedad después de la cirugía; debido a que cuando esta se produce, las posibilidades curativas son limitadas. Se ha demostrado que existen algunos factores que influyen en ésta recurrencia, como son la invasión linfovascular, las lesiones rectales bajas, los carcinoma pobremente diferenciados y el valor elevado de la concentración sérica de antígeno carcinoembrionario (Keum et al., 2012).

Por tanto, es de suma importancia para el pronóstico de la enfermedad predecir qué pacientes están en alto riesgo de recurrencia de enfermedad. Varios estudios han demostrado que la presencia de invasión extracapsular en los ganglios linfáticos metastásicos, se relaciona significativamente con el pronóstico en varios tipos de

cáncer, incluyendo el cáncer colorectal (Fujii et al., 2011). En nuestro estudio, cuando se analizó la recurrencia según el estadio patológico TNM, fue más frecuente en el estadio III con 55,6%, seguido del estadio II con 31,1% y el estadio I con 13,3%; lo cual esta en relación con los hallazgos encontrados en diversas series; esto es explicable por el compromiso linfonodal en los estadios III, que representa el mayor factor predictor de mal pronóstico, en el cáncer colorectal.

El sistema de clasificación TNM es un importante factor pronóstico de cáncer colorectal; sin embargo, el pronóstico real de los pacientes dentro de las mismas etapas TNM puede ser diferente. Por tanto, varios marcadores moleculares han sido investigados como factores pronósticos de importancia, para compensar los defectos de la clasificación TNM. Uno de los factores pronósticos más importantes es el antígeno carcinoembrionario, el cual se ha utilizado para detectar la recurrencia después de la cirugía y para evaluar el efecto del tratamiento, considerando que es una proteína de agregación celular y se relaciona con la invasión y metástasis (Lee et al., 2011).

En los últimos años, el CEA ha despertado mayor interés en la monitorización de pacientes con cáncer de colon y recto, tras resección potencialmente curativa del tumor primario. La elevación del marcador en este contexto, permite detectar la recurrencia aproximadamente cinco meses antes de que aparezca sintomatología clínica, con rangos de 4,5 a 8 meses según diferentes estudios (Goldstein et al., 2005)

El CEA desde que fue aislado, sigue siendo el marcador prototipo de los tumores sólidos; sin embargo, a pesar de su falta de especificidad, la determinación del CEA usado correctamente es un valioso agregado para la toma de decisiones en pacientes con CCR. Cuando se determina la concentración sérica de CEA antes de la resección de tumores primarios (preoperatorio), esta puede proveer datos adicionales para el pronóstico, particularmente en pacientes con compromiso ganglionar (Lee et al., 2011). En el presente estudio, el 67,9% presentó un CEA preoperatorio menor o igual a 5 ng/ml; sin embargo, en el análisis de pacientes con recurrencia de cáncer, la concentración sérica de CEA preoperatorio elevado, reveló una mayor recurrencia de cáncer colorectal, con una diferencia significativa al relacionarlo con el grupo de pacientes con CEA preoperatorio normal.

La relación encontrada entre el CEA preoperatorio y la recurrencia en nuestro estudio, se vincula con varios reportes de la literatura mundial. El uso del CEA en el preoperatorio de pacientes con CCR ha sido tema frecuente de debate, debido a que no es útil en detectar el cáncer en estadios iniciales. En este tema, algunos estudios han encontrado datos contradictorios cuando exploran la asociación entre el CEA preoperatorio y la recurrencia de CCR. Algunos investigadores reportan que los niveles preoperatorios de CEA no afectan la tasa de recurrencia en pacientes con CCR; sin embargo, la mayoría encuentra que la tasa de recurrencia está significativamente correlacionada con el valor preoperatorio de CEA, entre los pacientes con CCR ($p < 0,05$) (Gara et al., 2012). Nuestro estudio establece una relación significativa entre el CEA en el preoperatorio y la recurrencia; además apoya la utilización del CEA como factor complementario del estadio en la toma de decisiones, porque permite orientar la estrategia terapéutica y eventualmente sugerir la frecuencia e intensidad del seguimiento oncológico.

El antígeno carcinoembrionario ha sido utilizado ampliamente en el curso postoperatorio de los pacientes con CCR. Una alta concentración sérica de CEA postoperatorio durante el seguimiento, predice un resultado adverso y se correlaciona con metástasis y recurrencia local. El CEA ha mostrado ser prometedor como indicador de enfermedad residual, antes que la recurrencia se vuelva clínicamente evidente; además, los pacientes con recurrencia pueden ser curados si la enfermedad residual es identificada y tratada con eficacia. Los estudios han informado que en 18-75% de los casos con recurrencia de CCR, hay un aumento en el postoperatorio de los niveles de CEA, antes que se observe clínicamente una recurrencia (Yeon et al., 2009). En nuestro estudio, en el grupo de pacientes que hicieron recurrencia de enfermedad 77,8% tuvo CEA patológico ($> 5,0$ ng/ml). Según el análisis estadístico, la concentración sérica de CEA en el postoperatorio reveló una diferencia significativa entre el grupo de recurrencia y el control; presentando un mayor porcentaje de recurrencia de cáncer colorectal estadísticamente significativo, en el grupo con CEA postoperatorio patológico ($p < 0,05$). Similares resultados encontró Yakabe et al (2010), en la vigilancia postoperatoria de cáncer colorectal, obteniendo que los valores de CEA postoperatorio son eficientes para la detección de recurrencia, especialmente en pacientes con un alto nivel de CEA preoperatorio; sin embargo, sus datos apoyan que el CEA podría ser útil

para la detección de recurrencia, en pacientes que no presentan un nivel de CEA preoperatorio que superan el límite del valor normal.

Desde la primera descripción en 1965, el CEA se ha mantenido como el marcador más regularmente examinado, y tiene un papel fundamental en los fenómenos biológicos, tales como la adhesión, la inmunidad, la apoptosis de las células tumorales, y en la evaluación de la sensibilidad a agentes anti-tumorales. La concentración elevada de CEA ha demostrado que se asocia con un número de tumores malignos, incluidos los de colon y recto, mama, páncreas y pulmón. Estudios previos han demostrado que el CEA sérico preoperatorio elevado, se asocia con un mal pronóstico. Sun L, et al, demostraron que la concentración alta de CEA preoperatorio en suero, es un factor significativo de pronóstico en todos los pacientes con CCR; además, encontraron que los niveles séricos altos de CEA preoperatorio se asocia con pobre sobrevida. Sus resultados también ponen de manifiesto que la combinación de concentración de albúmina sérica, niveles séricos de CEA y el estadio de la UICC, podrían ser más precisos para predecir las tasas específicas de sobrevida de los pacientes con CCR (Sun et al., 2009).

En nuestro estudio, al comparar la sobrevida en el grupo de pacientes con CEA sérico preoperatorio normal, con el de CEA sérico preoperatorio patológico, se encontró una sobrevida mayor en el grupo de CEA normal, con una influencia significativa por parte del CEA ($p < 0,05$); existiendo una disminución de la velocidad de ocurrencia de muerte de 40,8%, en los pacientes con CEA normal cuando se compara con los pacientes con CEA elevado. Según el análisis de Regresión de Cox, las covariables concentración sérica de CEA preoperatorio y estadio TNM, tuvieron un valor pronóstico significativo estadísticamente, demostrando que cada uno de ellos, es un factor independiente en la sobrevida de pacientes con cáncer colorectal. Similares resultados encontraron Thirunavukarasu et al (2011), demostrando que las concentraciones séricas elevadas de CEA en el preoperatorio, son un factor independiente significativo de pronóstico en todos los pacientes con CCR, incluso después de ajustar los posibles potenciales factores de confusión; por otro lado, hallaron que los niveles séricos altos de CEA preoperatorio, se asocia con pobre supervivencia en pacientes con CCR, y la posible razón podría deberse a un aumento del volumen e invasión del tumor, que conduce a una mayor incidencia de metástasis en el postoperatorio.

Por lo tanto, el presente estudio demuestra que la concentración sérica elevada de CEA, tanto en el pre como en el postoperatorio, se relaciona con una mayor recurrencia significativa de cáncer colorectal. Los resultados apoyan la utilización del mismo como un factor complementario en la toma de decisiones y en el seguimiento postoperatorio. Por otro lado, el antígeno carcinoembrionario en el preoperatorio, es un predictor de sobrevida y representa un valor estadísticamente significativo como factor pronóstico independiente, en pacientes con cáncer colorectal. Valores mayores de 5 ng/ml influyen significativamente en una menor sobrevida.

4.2 Prueba de Hipótesis

4.2.1 Relación CEA preoperatorio y recurrencia de cáncer colorectal

La prueba de hipótesis que se utilizó para establecer la significancia, entre el CEA preoperatorio y la recurrencia de cáncer colorectal fue t de student, que comparó las medias de grupos independientes; sin embargo, cuando se aplicó los criterios de normalidad a la variable concentración sérica de CEA preoperatorio, no tuvo una distribución según la Ley Normal. Mediante una prueba matemática, se realizó la transformación logarítmica (logaritmo natural) de la variable, para que cumpliera con el criterio de normalidad.

El resultado de la prueba de hipótesis fue el siguiente:

Estadísticos de grupo

		N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Log (cea preoperatorio)	sin recurrencia	67	1,1199	,79223	,09679
	con recurrencia	45	1,6042	,75626	,11274

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Log (cea preoperatorio)	Se han asumido varianzas iguales	,028	,869	-3,230	110	,002	-,48436	,14996	-,78154	-,18718
	No se han asumido varianzas iguales			-3,260	97,465	,002	-,48436	,14858	-,77924	-,18948

Según el cuadro, la prueba de Levene nos informa sobre el requisito de homogeneidad de varianzas para aplicar la comparación de medias mediante la prueba t de Student. El programa SPSS hace un contraste a través del estadístico F de Snedecor y nos aporta una significación estadística, o valor p asociado a la hipótesis nula de que “las varianzas

son homogéneas” Cuando el valor p es significativo ($p < 0,05$) debemos dudar de la homogeneidad de varianzas, entonces tendría que elegirse los valores de la parte inferior del cuadro “cuando no se han asumido varianzas iguales”; por otro lado, si el p no es significativo ($p > 0,05$) tendría que elegirse los valores superiores de la tabla, es decir, asumiendo varianzas iguales.

En los resultados se obtiene que la prueba de Levene no es significativa ($p = 0,869$); por lo que asumimos la homogeneidad de varianzas y leemos la t de student en la fila superior (se han asumido varianzas iguales). El estadístico t tiene un valor de $-3,23$ con 110 grados de libertad y el valor p asociado es 0,001 para una cola. Conclusión: “Hay asociación o relación significativa, entre la concentración sérica de CEA preoperatorio y la recurrencia de cáncer colorectal, ya que la media de los pacientes con recurrencia y no recurrencia son estadísticamente diferentes con un nivel de significación $\alpha = 0,05$ ”.

4.2.2 Relación CEA postoperatorio y recurrencia de cáncer colorectal

Para establecer la significancia entre el CEA postoperatorio y la recurrencia de cáncer colorectal se usó t de student para la prueba de hipótesis. Se siguió los mismos pasos que en la contrastación del CEA preoperatorio.

El resultado de la prueba de hipótesis fue el siguiente:

Estadísticos de grupo				
recurrencia	N	Media	Desviación típica.	Error típico de la media
Log (cea sin recurrencia	67	,6239	,54873	,06704
postoperatorio) con recurrencia	45	2,4048	1,04202	,15534

Prueba de muestras Independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Log (cea postoperatorio)	Se han asumido varianzas iguales	17,069	,000	-11,782	110	,000	-1,78088	,15115	-2,08042	-1,48134
	No se han asumido varianzas iguales			-10,526	60,517	,000	-1,78088	,16918	-2,11924	-1,44252

En los resultados, se obtiene que la prueba de Levene es significativa ($p = 0,000$), por lo que se duda de la homogeneidad de las varianzas; por tanto se lee la t de student en la fila inferior (no se han asumido varianzas iguales). El estadístico t tiene un valor de -10,526 con 60 grados de libertad y el valor p asociado es 0,000. Conclusión: “Hay asociación o relación significativa, entre la concentración sérica de CEA postoperatorio y la recurrencia de cáncer colorectal, ya que la media de los pacientes con recurrencia y no recurrencia son estadísticamente diferentes con un nivel de significación $\alpha = 0,05$ ”.

4.2.3 CEA preoperatorio en la sobrevida de cáncer colorectal

En la comparación de sobrevida entre el grupo de CEA normal y CEA patológico, se emplean diversos test de hipótesis, que plantean como hipótesis nula que los grupos que se comparan tienen igual sobrevida; sin embargo, la prueba más empleada es la de Log-

Rank, que tiene en cuenta las diferencias de supervivencia entre los grupos en todos los puntos que dura el seguimiento.

El resultado de la prueba de hipótesis fue el siguiente:

Análisis de Sobrevida de postoperados de CCR según CEA sérico preoperatorio

CEA pre	Media			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0-5 ng/ml	99,628	4,375	91,053	108,203
> 5 ng/ml	74,440	7,298	60,136	88,745
Global	91,473	3,944	83,743	99,203

Análisis de sobrevida

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CEA preoperatorio	-0,896	0,296	9,175	1	0,002	0,408	0,228	0,729

Relación Sobrevida y CEA preoperatorio estadísticamente significativo ($p < 0,05$)
Log Rank (Mantel-Cox): 0,002

El contraste estadístico Log Rank, con el valor del estadístico -0,896, grado de libertad 1 y valor p asociado al contraste de 0,002, corresponde a una probabilidad que nos permite rechazar la hipótesis nula; por lo que concluimos diciendo, que hay diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida de ambos grupos. La prueba de hipótesis encuentra una sobrevida mayor en el grupo de CEA normal, con una influencia

significativa por parte del CEA ($p < 0,05$). Se evidencia una disminución de la velocidad de ocurrencia de muerte de 40,8% en los pacientes con CEA normal cuando se compara con los pacientes con CEA elevado.

Análisis de sobrevida según covariables independientes					
	B	ET	Wald	gl	Sig.
CEA preoperatorio	-1,166	,356	10,738	1	,001
Localización			9,441	5	,093
Tipo celular			2,038	5	,844
Grado diferen. celular			4,159	2	,125
Estadio TNM			14,974	3	,002

En el análisis de sobrevida con covariables predictoras, según la Regresión de Cox; se ratifica que la covariable concentración sérica de CEA preoperatorio tiene un valor pronóstico significativo estadísticamente; demostrando que es un factor independiente en la sobrevida de pacientes postoperados de cáncer colorectal.

CONCLUSIONES

1. La concentración sérica elevada de antígeno carcinoembrionario en el preoperatorio, demuestra una mayor recurrencia significativa de cáncer colorectal, al relacionarlo con el grupo de pacientes con antígeno carcinoembrionario preoperatorio normal.
2. La concentración sérica elevada de antígeno carcinoembrionario postoperatorio, demuestra una mayor recurrencia de cáncer colorectal; expresando un valor estadístico significativo como factor pronóstico para la recurrencia. Los resultados apoyan la utilización de antígeno carcinoembrionario en el postoperatorio, como un factor complementario de seguimiento en la toma de decisiones.
3. El promedio de sobrevida de pacientes con cáncer colorectal para el estudio, fue de 91,47 meses. La sobrevida a los 10 años de seguimiento es aproximadamente del 59%.
4. Los pacientes con una concentración sérica de antígeno carcinoembrionario preoperatorio normal, presentan un promedio de sobrevida significativamente mayor, que los pacientes con una concentración sérica de antígeno carcinoembrionario preoperatorio patológica.
5. El antígeno carcinoembrionario preoperatorio sérico es un predictor de sobrevida y representa un valor estadístico significativo, como factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer colorectal. Valores mayores de 5 ng/ml influyen significativamente en una menor sobrevida.
6. Existe una disminución de la velocidad de ocurrencia de muerte de 40.8 % en los pacientes con antígeno carcinoembrionario sérico normal, cuando se compara con los pacientes con antígeno carcinoembrionario sérico elevado.

RECOMENDACIONES

Los resultados del estudio, demuestran que el antígeno carcinoembrionario es un factor pronóstico independiente de sobrevida en el cáncer de colon y recto; por lo que un nivel de CEA preoperatorio elevado debe considerarse junto al estadio, en la selección de los pacientes de alto riesgo de recurrencia, susceptibles de recibir una terapia adyuvante.

La elevación sérica del antígeno carcinoembrionario es indicativo de una enfermedad localmente avanzada y se asocia con un mayor riesgo de recurrencia. Los resultados apoyan su utilización en la toma de decisiones sobre la acuciosidad del estudio preoperatorio, la estrategia terapéutica y eventualmente sugerir la frecuencia e intensidad del seguimiento oncológico. Sin embargo, debido a que el antígeno carcinoembrionario no puede diagnosticar el sitio de recurrencia de la enfermedad, lo que constituye un inconveniente real, debe sumarse a este valor patológico estudios endoscópicos y por imágenes

En el postoperatorio, el CEA se recomienda como uno de los primeros pasos, para definir una estrategia idónea en el seguimiento de enfermos con cáncer colorectal resecado; por tanto, el CEA puede ser útil como un sistema de investigación de vigilancia de primera línea durante el seguimiento quirúrgico, con un seguimiento basado en mediciones seriadas, en conjunción con la confirmación clínica, radiológica e histológica. Además es importante estudiar con mayor detenimiento grupos con enfermedad en estadios tempranos: I o IIA, para definir si los resultados obtenidos en nuestro estudio, se aplican en estos dos grupos

Finalmente la presente investigación tiene sus limitaciones por tratarse de un estudio de tipo retrospectivo, por lo que para mejorar la eficacia del seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal a través del antígeno carcinoembrionario y su implicancia en el pronóstico, hace falta estudios prospectivos y aleatorizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Awady, S., Lithy, R., Morshed, M., Khafagy, W., Abd Monem, H., & Waleed, O. (2009). Utility of serum preoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology*, 56(90), 361-366.
2. Barton, K. (2012). Physician-Patient communication regarding colorectal cancer screening is lacking. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(1), 1-2.
3. Canales, O., Miyagui, J., Takano, J., y Poquioma, E. (2010). Utilidad del NBI y magnificación óptica en el diagnóstico diferencial de las lesiones neoplásicas y no neoplásicas colorrectales en el Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 30(4), 277-283.
4. Chacaltana, A., Rodríguez, C., y Frisancho, O. (2011). Valoración de las indicaciones de colonoscopia en la predicción diagnóstica de cáncer de colon. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 31(4), 359-364.
5. Chin-Hsin, Ch., Mon-Chau, H., Cheng-Chou, L., Chien-Yuh, Y., Jinn-Shiun, Ch., & Pao-Shiu, H. (2010). Lead time of carcinoembryonic antigen elevation in the postoperative follow-up of colorectal cancer did not affect the survival rate after recurrence. *International Journal of Colorectal Disease*, 25, 567-571.
6. Filiz, A., Sucullu, I., Kurt, Y., Karakas, D., Gulec, B., & Akin, M. Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients- is it important?. *Clinics Sao Paulo*, 64(4), 287-294.
7. Fujii, T., Tabe, Y., Yajima, R., Yamaguchi, S., Tsutsumi, S., & Asao, T. (2011). Extracapsular invasion as a risk factor for disease recurrence in colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 17(15), 2003-2006.

8. Gara, S., Meziou, S., Mtar, A., Ghanem, A., Harzallah, L., & Rahal, K. (2012). Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen level in colorectal cancer in Tunisia. *La tunisie Medicale*, 90(1), 41-44.

9. Goldstein, M., & Peterson, E. (2005). Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer investigation*, 23(4), 338-351.

10. Herrera, J., Díaz, J., y Yan, E. (2010). Comparación de la percepción de la calidad de vida en pacientes con tratamiento quirúrgico y/o adyuvante en cáncer de colon y cáncer de recto en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 30(2), 137-147.

11. Holt, A., Nelson, R., & Lai, L. (2010). Surveillance with serial serum carcinoembryonic levels detect colorectal cancer recurrences in patients who are initial non secretors. *American Surgeon*, 76(10), 1100-1103.

12. Huh, J., Oh, B., Kim, H., & Kim, Y. (2010). Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 101(5), 396-400.

13. Jeffery, M., Hickey, B., y Hider, P. (2008). Estrategias de seguimiento de pacientes que reciben tratamiento para el cáncer colorrectal no metastásico. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2. Recuperado en el 2008, de <http://www.update-software.com> The Cochrane Library Issue 2.

14. Jen-Kou, L., Chun-Chi, L., Shung-Haur, Y., Huann-Sheng, W., Jeng-Kai, J., & Yuan-Tzu, L. (2011). Early postoperative CEA level is a better prognostic indicator than is preoperative CEA level in predicting prognosis of patients with curable colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, 26, 1135-1141.

15. Keum, M., Lim, S., Kim, S., Yoon, Y., Kim, Ch., & Yu, Ch. (2012). Clinicopathologic factors affecting recurrence after curative surgery for stage I colorectal cancer. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, 28(1), 49-55.

16. Kishimoto, G., Murakami, K., Con, S., Yamasaki, E., Domeki, Y., y Tsubaki, M. (2010). Seguimiento posterior a la cirugía curativa para el cáncer Colorrectal: Impacto de la Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Computarizada (PET/TC). *Revista de Gastroenterología del Perú*, 30(4), 328-333.

17. Klimczak, A., Kempieńska-Mirowska, B., Mik, M., Dziki, L., & Dziki, A. (2011). Incidence of colorectal cancer in Poland in 1999-2008. *Archives of Medical Science*, 7(4), 673–678.

18. Kushi, L., Doyle, C., McCullough, M., Rock, C., Demark-Wahnefried, W., Bandera, E., & Kimberly, A. (2012). American Cancer Society guidelines on Nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(1), 30-67.

19. Lan, Y., Lin, J., Lin, T., Chen, W., Jiang, J., & Wang, H. (2011). Prognostic significance of perioperative change of CEA level in colorectal patients when pre-operative level is normal. *Hepatogastroenterology*, 59, 115-116.

20. Lee, S., Min, K., Chung, J., Jung, I., Ahn, Y., & Hwang, K. (2011). Carcinoembryonic antigen level of draining venous blood as a predictor of recurrence in colorectal cancer patient. *Journal of the Korean Surgical Society*, 81, 387-393.

21. Lim, Y., Kam, M., & Eu, K. (2009). Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go?. *Singapore Medical Journal*, 50(9), 862-865.

22. Martins, J., Gonçalves, J., Luongo, L., Amaral, A., Capelozzi, V., & Waisberg J. (2010). Pre-operative sera levels of CEA and CA19-9 and tissular distribution of tumor marker CA19-9 in colorectal carcinoma: correlation with morphological features of neoplasia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 37(2), 106-113.

23. Murphy, G., Devesa, S., Cross, A., Inskip, P., McGlynn, K., & Cook, M. (2011). Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *International Journal of Cancer*, 128(7), 1668–1675.

24. Nicolini, A., Ferrari, P., Duffy, M., Antonelli, A., Rossi, G., & Metelli, M. (2010). Intensive risk-adjusted follow-up with the CEA, TPA, CA19.9, and CA72.4: Tumor marker panel and abdominal ultrasonography to diagnose operable colorectal cancer recurrences effect on survival. *Archives of Surgery*, 145(12), 1177-1183.

25. Okudaira, K., Kakar, S., Cun, L., Choi, E., Decamillis, R., & Miura, S. (2010). MUC2 gene promoter methylation in mucinous and non-mucinous colorectal cancer tissues. *International Journal of Oncology*, 36(4), 765-775.

26. Oya, M., Sameshima, S., Tagaya, N., Takeshita, E., Koketsu, S., & Sugamata, Y. (2011). Colorectal cancer. *Gan to Kagaku Ryoho*, 38(8), 1252-1255.

27. Park, I., Gyu-Seog, C., Kyoung, L., Byung, M., & Soo, H. (2009). Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: Clinical significance of the preoperative level. *Annals of Surgical Oncology*, 16, 3087-3093.

28. Scheer, A., & Auer, R. (2009). Surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 22(4), 242–250.
29. Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2012). Cancer Statistics 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62, 10–29.
30. Strâmbu, V., Iorga, C., Radu, P., Stoian, S., Pușcu, C., & Brătucu, M. (2011). Prognostic factors in colorectal cancer evolution. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 52(1), S373-377.
31. Sun, L., Chu, K., Cheng, S., Lu, C., Kuo, C., & Hsieh, J. (2009). Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer*, 9, 288-295.
32. Takagawa, R., Fujii, S., Ohta, M., Nagano, Y., Kunisaki, Ch., & Yamagishi, Sh. (2008). Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 15(12), 3433-3439.
33. Thirunavukarasu, P., Sukumar, S., Sathaiah, M., Mahan, M., Pragatheeshwar, K., & Pingpank, J. (2011). C-stage in colon cancer: Implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(8), 689-697.
34. Wangefjord, S., Manjer, J., Gaber, A., Nodin, B., Eberhard, J., & Jirström, K. (2011). Cyclin D1 expression in colorectal cancer is a favorable prognostic factor in men but not in women in a prospective, population-based cohort study. *Biology of Sex Differences*, 2, 10

35. Yakabe, T., Nakafusa, Y., Sumi, K., Miyoshi, A., Kitajima, Y., & Sato, S. (2010). Clinical significance of CEA and CA19-9 in postoperative follow-up of colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 17, 2349-2356.
36. Yang, J., Peng, J., & Chen, W. (2011). Synchronous colorectal cancers: A review of clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis. *Digestive Surgery*, 28, 379-385.
37. Yeh, C., Hsieh, P., Chiang, J., Lai, C., Chen, J., & Wang, J. (2011). Preoperative carcinoembryonic antigen elevation in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 58(109), 1171-1176.
38. Yeon, J., Kyu, N., Kook, S., Wan, Y., Jin, K., & Hur, H. (2009). Prognostic value of postoperative CEA clearance in rectal cancer patients with high preoperative CEA levels. *Annals of Surgical Oncology*, 16(10), 2771-2778.
39. Young, F., Payet, E., Celis, J., Ruiz, E., y Berrospi, F. (2002). Valor del antígeno carcinoembrionario pre-operatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 22(3), 213-220.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

I. Datos de Filiación

Nombre:

H.Cl. N°: N° de Caso:

Fecha:

Edad:

--	--

Sexo: Masculino (0) Femenino (1)

0	1

II. Antecedentes

- Patología Biliar Si (0) No (1)

0	1

- Disfunción Hepatocelular Si (0) No (1)

0	1

- Patología Bronquial Si (0) No (1)

0	1

- Úlcera Péptica Si (0) No (1)

0	1

- Enfermedad Inflamatoria Intestinal Si (0) No (1)

0	1

- HBP y/o Patología Renal	Si (0)	No (1)	0	1
- Fumador Crónico	Si (0)	No (1)	0	1
- Antecedente de otro tipo de cáncer	Si (0)	No (1)	0	1

III. Exámenes Auxiliares

Concentración sérica de CEA preoperatorio:.....

Imágenes:	Metástasis (0)	Ascitis (1)	0	1

IV. Diagnóstico

Cáncer Colorectal:

Localización

Ciego (0) Ascendente (1) Transverso (2)
 Descendente (3) Sigmoideas (4) Recto (5)

0	1	2	3	4	5

Tipo histológico:

Tubular (0) Tubulopapilar (1) Papilar (2)
 Mucinoso (3) Tubulovelloso (4) Velloso (5)
 Cel anillo sello (6)

0	1	2	3	4	5

Grado de Diferenciación Celular:

G1 (0) G2 (1) G3 (2)

0	1	2

TNM:

IA (0) IB (1) II (2) III (3)

0	1	2	3

Dukes Modificado:

A (0) B1 (1) B2 (2) C1 (3) C2 (4)

0	1	2	3	4

V. Tratamiento**Tratamiento Neoadyuvante:**

QT (0) RT (1) QT + RT (2)

0	1	2

Tipo de cirugía:

Con Intención Curativa (0) Paliativa (1)

0	1

Modalidad de cirugía:

Electica (0) Emergencia (1)

0	1

Fecha de Cirugía:.....**Tratamiento Adyuvante:**

QT (0) RT (1) QT + RT (2)

0	1	2

VI. Seguimiento**Respuesta en el seguimiento:**

Recurrencia Local (0) Recurrencia a Distancia (1)

Sin Recurrencia (2) Fallecido (3)

0	1	2	3

Concentración sérica de CEA en el postoperatorio

Recurrencia (en el momento de la recurrencia):

Sin Recurrencia (último valor en el seguimiento):.....

Fecha de Recurrencia de Cáncer Colorectal:.....**Lugar de recurrencia:**

Anastomosis (0) Estómago (1) Metacrónico (2)

Pelvis (3) Pulmón (4) Cerebro (5) Hígado (6)

Sacro (7) Otros (8)

0	1	2	3	4	5	6	7	8

Tiempo libre de Enfermedad (en meses):.....**Tiempo de Sobrevida (en meses):**.....**Causa de Fallecimiento:**

Por progresión de Cáncer colorectal (0)

Por otra enfermedad o accidente (1)

0	1